2. Левина Л.Г., Краева О.А. Клиническая характеристика и динамика давления на первом году жизни у доношенных новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития //Журнал «Лечение и профилактика». – 2022. – №2, № Том 12, – С. 19-27.
3. Нагаева Е.В. Рост как критерий здоровья ребенка. // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. – 2009. – Т.87 – №2 – С.59-62.
4. Смирнова М.В., Нешатаева Т.В. Физическое и половое развитие подростков, рожденныгх с задержкой внутриутробного развития // Материалы региональной научно-практической конференции «Репродукпгвное здоровье - здоровье будущего поколения», Ижевск, – 2012. – С.53-54.
5. Юдицкий, А.Д. Коваленко Т.В., Петрова И.Н. Клинико-метаболический статус недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 65-70.
6. Keunen K., van Elburg R.M., van Bel F., Benders M.J. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth // Pediatr Res. 2015 Jan;77(1-2):148-55. doi: 10.1038/pr.2014.171.

УДК: 616-008.64:616-083.98-053.2

ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС ПРИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Салихова К.Ш., Бахрамова Ш.М.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Bilirubin ensefalopatiyasi bo’lgan yangi tug’ilgan chaqaloqlarda neyrospesifik enolaza (NSE) va skorlama asosida nevrologik buzilish darajasini aniqlash.*

Material va usullar. *Tadqiqot ishida neyrospetsifik enolaza va yangi tug’ilgan chaqaloqlarda bilirubin ensefalopatiyasini erta aniqlash, dinamikasini baholash va og’irlik darajasini aniqlash maqsadida Jonson L., Butan V.K., Karp K. Va boshqalarning ball shkalasidan foydalanilgan. Ball shkalasi o’z ichiga es-xush darajasini, mushaklarning tonusini va yig’I xarakteri kabi mezonlarni o’z ichiga oladi.*

Natijalar. *Qonda bilirubin darajasining yuqori bo’lishi o’z navbatida giperbilirubinemiyaga olib keladi. Giperbilirubinemiya ayniqsa konyugatsilanmagan bilirubin lipofil tabiatga ega. Bu esa o’z navbatida ortiqcha miqdordagisi gematoensefalik bariyerdan o’tib miya hujayralarini zararlanishiga ya’ni bilirubin ensefalopatiyasiga olib keladi. Qonda konyugatsiyalanmagan bilirubinning ko’p miqdorda bo’lishi Neyrospetsifik oqsilning ko’payishiga miya hujayralarining zararlanishiga olib keladi. Miya hujayralarining zararlanishi bolada o’zining klinik belgilari bilan namoyon bo’ladi. Bu klinik belgilar ball shkalasi bilan baholanadi.*

Xulosa. *Bilirubinning yuqori miqdori GEB ga toksik ta’sir qilib birqancha nevrologik buzilishlarga olib keladi. Bu o’z navbatida yangi tug’ilgan chaqaloqlarda birqancha nevrologik klinik belgilarda namoyon bo’ladi.*

Kalit so’zlar: *giperbilirubinemiya, NSE, ball shkalasi, gematoensefalitik to’siq.*

SUMMARY

Objective of the study. *To determine the degree of neurological impairment based on neuron-specific enolase (NSE) levels and scoring assessment in newborns with bilirubin encephalopathy.*

Materials and methods. *The study utilized neuron-specific enolase and a severity scoring scale for bilirubin encephalopathy in newborns to assess its dynamics and enable early detection (Johnson L., Butan V.K., Karp K. et al.). The scoring scale includes criteria such as the level of consciousness, muscle tone, and the nature of crying.*

Results. *High levels of bilirubin in the blood lead to hyperbilirubinemia. Hyperbilirubinemia, especially of unconjugated bilirubin, is lipophilic in nature. This, in turn, causes damage to brain cells, resulting in bilirubin encephalopathy if excessive amounts cross the blood–brain barrier. Elevated unconjugated bilirubin in the blood leads to neuronal damage by increasing levels of neuron-specific proteins. Brain cell damage manifests in the newborn as clinical symptoms. These clinical symptoms are assessed using the Ball scoring scale.*

Conclusion. *High bilirubin levels have a toxic effect on the blood–brain barrier and cause a range of neurological disorders. This, in turn, manifests as various neurological clinical symptoms in newborns.*

Keywords: *hyperbilirubinemia, NSE, Ball scale, blood–brain barrier.*

Неонатальная гипербилирубинемия (НГ) является одной из наиболее частых проблем периода новорождённости, встречаясь у 25–65% доношенных и у 70–90% недоношенных детей [1–4]. Основными патогенетическими механизмами выступают усиленный гемолиз, активная энтерогепатическая циркуляция, низкая конъюгационная способность печени и сопутствующие факторы.

Клиническая значимость НГ определяется не только её высокой распространённостью, но и потенциальным поражением центральной нервной системы (ЦНС). Токсическое действие билирубина связано с его липофильностью и проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которая возрастает при гипоксии, ацидозе, сепсисе и других критических состояниях [5–8]. Нарушение целостности ГЭБ считается ключевым звеном патогенеза билирубиновой энцефалопатии (БЭ), что объясняет отсутствие прямой корреляции между уровнем билирубина в крови и степенью поражения мозга [9–14].

Для оценки повреждений ЦНС актуально использование специфических биомаркеров. Особое внимание уделяется нейронспецифической енолазе (НСЕ), уровень которой в сыворотке крови повышается только при нарушении проницаемости ГЭБ, отражая степень билирубиновой интоксикации [15, 16, 17].

В клинической практике для раннего выявления и динамической оценки БЭ применяется предложенная Джонсоном Л., Бутани В.К. и Карпом К. шкала, позволяющая количественно оценивать выраженность неврологических симптомов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить степень неврологических нарушений на основание количество NSE и бальной оценки тяжести клинических проявлений у новорожденных с билирубиновой энцефалопатией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в отделении патологии новорожденных РСНПМЦ Педиатрии. Для достижения поставленных целей было обследовано 155 новорожденных. Основная группа - 115 новорожденных с длительной неконъюгированной гипербилирубинемией со сроком гестации 38,5 ± 0,4 недели; масса тела при рождении – 3797,1±250,1 г, длина тела – 54,4±1,7 см; Контрольную группу составили 20 практически здоровых доношенных детей, без желтухи, со сроком гестации 38,9±1,6 недель, массой тела при рождении 3120±156,6 г и длиной тела 52,4±4,2 см. Все дети были вакцинированы против гепатита В. У детей основной группы уровень непрямого билирубина к концу второй недели жизни составил 256,9±21,7 мкмоль/л. Для раннего выявления билирубиновой энцефалопатии у новорожденных, оценки ее динамики и степени тяжести использовали шкалу Джонсона Л., Бутана В.К., Карпа К. и соавторов, включающую оценку сознания, мышечного тонуса и характера плача, позволяющую учитывать выраженность неврологических нарушений. Обобщая симптомы острой билирубиновой энцефалопатии, по балльной оценке, дети были разделены на острую билирубиновую энцефалопатию минимальной (1-3 балла), средней (4-6 баллов) и тяжелой (7-9 баллов) степени тяжести.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Высокие показатели НСЕ регистрировались у детей основной группы с высокой фракцией непрямого билирубина в крови к концу третей недели жизни и варировала в пределах от 210,23 ммоль/л до 320,45 ммоль/л. Дети госпитализированы в отделение патологии новорожденных с диагнозом затянувшаяся непремая гипербилирубинемия. В исследуемой группе детей с затяжной гипербилирубинемией отмечен высокий уровень НСЕ, который был достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,05$). У 92 (80%) новорождённых с затяжной желтухой к концу первого месяца жизни зафиксировано уменьшение уровня НСЕ в среднем в 1,7 раза по сравнению с показателями на 14-е сутки. Такой результат можно рассматривать как отражение снижения нейрональной деструкции и положительной динамики клинических симптомов. У 34 (30%) детей также наблюдалась тенденция к снижению НСЕ, однако значения оставались примерно в 1,4 раза выше, чем у детей контрольной группы ($p<0,001$) (табл. 1).

Анализируя изменения концентрации НСЕ в зависимости от выраженности гипербилирубинемии, можно будет выявить структурные нарушения головного мозга. Представляет значительный интерес анализ взаимосвязи уровня НСЕ с выраженностью неонатальной гипербилирубинемии и степенью поражения центральной нервной системы (ЦНС). Сравнительное исследование содержания НСЕ в сыворотке крови выявило достоверные различия между группами новорождённых, различающихся по тяжести билирубиновой энцефалопатии.

Таблица1

Содержание нейроспецифической енолазы (нг/мл) у обследованных новорожденных

Группы	Показатель в динамике наблюдения НСЭ			
	14 день	1 месяц	1,5 месяца	P
Дети с затянувшейся желтухой	58,3±7,6**	33,4±5,3	20,5±6,1**	<0,05
Контрольная группа	8,8 ±1,9	6,2±1,	5.4±2,9	

Примечание :*достоверность разницы показателей детей с контрольной группой.

Проведённый корреляционный анализ показал прямую зависимость концентрации НСЕ от уровня неконъюгированного билирубина в крови ($r=0,59$; $p<0,05$). Установленная взаимосвязь подтверждает,

что повышение НСЕ отражает усиление гипербилирубинемии и свидетельствует об увеличении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также о возрастании чувствительности мозговых структур к токсическому действию билирубина.

Для диагностики, оценки динамических изменений и определения степени тяжести билирубиновой энцефалопатии у новорождённых основной группы применялась шкала, предложенная Джонсоном Л., Бутани В.К. и Карпом К. Данный инструмент позволяет количественно учитывать выраженность неврологических нарушений, характерных для билирубиновой энцефалопатии (табл. 2).

У 53,3 % обследованных новорожденных бальная оценка признаков острого метаболического поражения ЦНС вызванная нейротоксическим действием непрямого билирубина в остром периоде составило 1-3 баллов и оценено как острая билирубиновая энцефалопатия минимальной активностью, которое проявлялась такими признаками как вялость, сонливость, требующий пробуждение на кормление, умеренной гипотонией. Состояние детей с такими признаками, как синдром возбуждения, гипертония чередующая с гипотонией, пронзительный плач оценено как билирубиновая энцефалопатия умеренной активностью отмечалось в 37,4% случаев.

Таблица 2

Оценка тяжести клинических проявлений билирубиновой энцефалопатии у новорожденных (Бальная оценка)

Клинические симптомы	Билирубин ассоциированная дисфункция ЦНС (баллы)	Острая билирубиновая энцефалопатия
Психический статус		
Физиологический	0	нет
Сонный, требует пробуждения для кормления	1	минимальный
Летаргическое сосание вялое, раздражительность, возбуждение	2	умеренная
Сопор, апноэ, отказ от еды, судороги, кома	3	тяжелая
Мышечный тонус		
Физиологический	0	нет
Гипотония от легкой до умеренной	1	минимальный
Гипертония от легкой до умеренной, чередующаяся с гипотонией, разгибание шеи и туловища в ответ на стимуляцию	2	умеренная
Перенетирующий шейно-тонический синдром и опистотонус, стериотипные движения в виде педалирования или поддергивания в руках и ногах	3	тяжелая
Характер крика		
Физиологический	0	нет
Высокотональный при пробуждении	1	минимальный
Пронзительный, тяжело успокоить	2	умеренная
Безутешный плач, слабый крик или отсутствует	3	тяжелая

Интерпретация результатов: 1–3 балла – минимальная степень
4–6 баллов – умеренная степень
7–9 баллов – выраженная степень

Наиболее частыми симптомами были синдром двигательных расстройств (20%), угнетение центральной нервной системы (18%). Синдром угнетения у новорождённых характеризовался уменьшением спонтанной двигательной активности, снижением мышечного тонуса и ослаблением рефлекторных реакций. При анализе клинических проявлений у детей обеих групп наблюдались как изолированные синдромы, так и сочетание двух и более синдромов. Состояние 9,3% детей оценено более 8 баллов как билирубиновая энцефалопатия тяжелой степени. Поражения проявлялись симптомами опистотониса с вынужденным положением тела, запрокидыванием головы назад, ригидностью затылочных мышц, мышечным гипертонусом, гиперестезией, периодическим возбуждением и резкими «мозговыми» криками, выбуханием большого родничка, видимой реакцией на громкие звуки, апноэ, миокардитом, судорогами, глазодвигательная симптоматика (нистагм, симптом Грефе, симптом заходящего солнца).

ВЫВОДЫ

Таким образом, признаки билирубиновой энцефалопатии у младенцев с затянувшейся гипербилирубинемией подтверждает восприимчивость гематоэнцефалического барьера токсическому воздействию непрямого билирубина. Установлено, что достоверное повышение уровня НСЕ в сыворотке крови у новорождённых связано с более выраженной неврологической симптоматикой и указывает на высокий риск формирования тяжёлого осложнения – билирубиновой энцефалопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведунова М.В., Сахарнова Т.А., Митрошина Е.В., Мухина И.В. // Современные технологии в медицине. – 2012. – №4. – С.17–23.
2. Демьянова И.М., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б. и др. // Сибирское мед. обозрение. –2008. – №2. – С.27–31.
3. Неонатология. Клинические рекомендации / под

ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева, Д. С. Крючко. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 320 с. - ISBN 978-5-9704-6213-3. https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970462133/?anchor=list_item_icvif8
4. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – №1. – С.27–32.
5. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. и др. // Педиатрия. – 2010. – Т.89, №1. – С.25–31.
6. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation // Pediatrics. – 2004. – Vol.114. – P.297–316.
7. Amin S.B., Harte T., Scholer L., et al. // Pediatrics. – 2009. – Vol.124. – P.211–217. Neonate. – New York, 2012. – P.263–273.
8. Hacettepe Universitesi Nufus Etutleri Enstitusu, Sağlık Bakanlığı Ana Cocuk Sağlığıve Aile Planlaması Genel Mudurluğu, evlet Planlama Teşkilatıve Avrupa Birliği. Hacettepe Universitesi Etutleri Enstitusu, Turkiye Nufusve Sağlık Araştırması, 2008. Ankara-Hacettepe Universitesi Nufus Etutleri Enstitusu, 2009.
9. Hansen T.W.H., Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia / D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko, eds. Care of Jaundiced Neonate. – New York, 2012. – P.65–95.
10. Madinier A., Bertrand N., Rodier M., et al. // Neuroscience. – 2013. – Vol.231. – P.169–181.
11. Maisels M.J., Bhutani V.K., Bogen D., et al. // Pediatrics. – 2009. – Vol.124. – P.1193–1198.
12. Nguyen D.N., Spapen H., Fuhong S., et al. // Crit. Care Med. – 2009. – Vol.34. – P.7.
13. Schwarz H.P., Haberman B.E., Ruddy R.M. // Pediatr. Emer. Care. – 2011. – Vol.27. – P.884– 889.
14. Shapiro S.M., Stevenson D.K., Maisels M.J., Watchko J.F., eds. Care Of Jaundiced Neonate. – New York, 2012. – P.229–242.
15. Slusher T.M., Olusaniya B.O. Neonatal jaundice in low- and middle-income countries / D.K. Stevenson, M.J. Maisels, J.F. Watchko, eds. Care of Jaundiced
16. Tiker F., Gulcan H., Kilicdag H., et al. // Clin. Pediatr. (Phila). – 2006. – Vol.45. – P.257–261.
17. Watchko J.F., Tribelli C. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol.369. – P.2021-2030.
